

20、W2189-02

BASE FOR DRUG PREPARATION**Publication number:** JP61207341**Publication date:** 1986-09-13**Inventor:** RIKU JIYUICHI; KIMURA KEIICHI; KATOU YUKITAKA**Applicant:** SAWAI SEIYAKU KK**Classification:****- international:** **A61K9/02; A61K9/16; A61K47/00; A61K9/02;
A61K9/16; A61K47/00; (IPC1-7): A61K9/02; A61K9/16;
A61K47/00****- european:****Application number:** JP19850047216 19850309**Priority number(s):** JP19850047216 19850309**Report a data error here****Abstract of JP61207341**

PURPOSE:To obtain a base for solid drug preparation, capable of freely controlling the release of the drug and having both rapid-releasing and slow-releasing activity to a drug, by dissolving a pH-dependent enteric polymer under specific condition in a polyalkylene glycol which is solid at room temperature. **CONSTITUTION:**The objective base can be produced by dissolving (A) a pH-dependent enteric polymer (e.g. cellulose acetate phthalate) having the following characteristics in (B) a polyalkylene glycol (e.g. polyethylene glycol) which is solid at room temperature, preferably at ≤ 40 deg.C. The enteric polymer is (i) soluble in said polyalkylene glycol, (ii) soluble in water at 5-7pH and (iii) hardly soluble in water compared with said polyalkylene glycol. The dissolution can be carried out either by heating and melting the polyalkylene glycol and dissolving the pH-dependent polymer in the melt, or by dissolving the polymer using a solvent. A drug is added to the base and the mixture is formed in the form of a solid drug, especially a suppository, etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-207341

⑪ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)9月13日

A 61 K 47/00
 // A 61 K 9/02
 9/16

6742-4C
 6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 製剤用基剤

⑮ 特 願 昭60-47216

⑯ 出 願 昭60(1985)3月9日

⑰ 発 明 者 陸 壽 一 宇治市伊勢田町名木2-1-141

⑱ 発 明 者 木 村 圭 一 大阪市西淀川区佃3丁目16-7

⑲ 発 明 者 加 藤 敬 香 神戸市中央区港島中町3丁目2番地6 エバーグリーンポ
ートアイランド6号棟1401号

⑳ 出 願 人 沢井製薬株式会社 大阪市旭区赤川1丁目4番25号

㉑ 代 理 人 弁理士 高 島 一

明 細 書

1. 発明の名称

製剤用基剤

2. 特許請求の範囲

室温固体のポリアルキレングリコールに、下記
 ①～③の特性を有するpH依存型腸溶性高分子物質
 を溶解させてなることを特徴とする固体製剤用基
 剤。

① 当該ポリアルキレングリコールに可溶性。

② pH 5～7 にて水可溶性。

③ 当該ポリアルキレングリコールより水難溶性。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、薬物の放出を自由にコントロールし
 得、しかも薬物に対して速放性および除放性(持
 続性)の両者を併せ持つ製剤を製造しうる基剤に
 関する。

(従来技術)

従来、製剤用の基剤として種々のものが実用化
 ないし提案されている。たとえば、坐剤に関して

は、ポリエチレングリコール、ウイッテブゾール
 等が汎用されている。

しかしながら、これら基剤は、薬物に対して速
 放性、持続性のいずれかに欠けるものであり、速
 効性と持続性の両者が要求される薬物に対しては、
 かかる基剤を使用することが出来ない。従って、
 速放性と除放性の両者を併せ持つ基剤が待望され
 ている。また、薬物の放出速度を自由にコントロ
 ールできる基剤があれば、非常に便宜的である。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は薬物に対して速放性と除放性の
 両者を併せ持つ基剤を提供することである。

本発明の他の目的は、薬物の放出速度を自由に
 コントロールできる基剤を提供することである。

(問題点を解決するための手段)

本発明は、室温固体のポリアルキレングリコー
 ルに、下記①～③の特性を有するpH依存型腸溶性
 高分子物質を溶解させてなる固体製剤用基剤であ
 る。

① 当該ポリアルキレングリコールに可溶性。

② pH 5 ~ 7 にて水可溶性。

③ 当該ポリアルキレングリコールより水難溶性。

本発明にて使用される室温固体のポリアルキレングリコールは、少なくとも室温で固体であればよいが、保存安定性等を考慮すれば、40℃以下程度の温度で固体であるものが好ましい。かかるポリアルキレングリコールとしてはポリエチレングリコール（以下、PEGという）、（特に、2000以上の分子量を有するもの、たとえばPEG2000、PEG4000、PEG6000等）、ポリプロピレングリコール等が例示される。

pH依存型腸溶性高分子物質としては、一般に腸溶性製剤用のコーティング剤として使用されているものが用いられ、特に酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート200731、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート220824）、カルボキシメチルエチルセルロース等のセルロースタイプの腸溶性製剤用のコーティング剤が好ましい。特に、酢酸フタル酸

る方法としては、溶融法、溶媒法等が例示される。溶融法とは、ポリアルキレングリコールを加熱して液状としてから、当該pH依存型腸溶性高分子物質を溶解させる方法である。その際の加熱温度はポリアルキレングリコールの種類によって異なる。また、溶媒法とはポリアルキレングリコールおよび当該pH依存型腸溶性高分子物質の両者を溶解し、かつ揮発性の溶媒（たとえば、アセトン、エタノール、塩化メチレン）に両者を溶解させた後、溶媒を揮散させる方法である。かくして得られた基剤は、常温では固形状態である。

ポリアルキレングリコールとpH依存型腸溶性高分子物質との配合割合は、所望とする薬物放出速度によって適宜調整すればよいが、例えば、両者の総量に対して、pH依存型腸溶性高分子物質が通常3~30重量%、好ましくは5~20重量%、さらに好ましくは10~15重量%となる割合である。当該基剤を用いてニフェジピン製剤を製造する場合にこの配合割合が特に好ましい。

かくして得られた基剤は、それに薬物を配合し

セルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートが上記ポリアルキレングリコールに可溶性であることは、本発明者らによって初めて知見されたことであり、かかる化合物の使用量を調整することによって容易に薬物の放出速度をコントロールすることができる。

本発明基剤においてpH依存型腸溶性高分子物質の配合量を多くするにつれて薬物の放出速度が遅くなるので、より除放性を所望するならばpH依存型腸溶性高分子物質の配合量を多くすればよく、逆に速放性を所望するならばpH依存型腸溶性高分子物質の配合量を少なくすればよい。従って、pH依存型腸溶性高分子物質の配合量を調整することによって、薬物の放出速度が自由にコントロールしうることが容易に理解されよう。

本発明の基剤は上記ポリアルキレングリコールに、上記pH依存型腸溶性高分子物質を溶解させることによって製造されるが、ポリアルキレングリコールに、pH依存型腸溶性高分子物質を溶解させ

て生体内、特に直腸投与、経口投与すれば、まず当該薬物が速やかに放出されて、薬物の速効性が達成されると共に、その除放効果によって薬物が徐々に放出されて、薬物の持続的な効果が達成される。また、pH依存型腸溶性高分子物質の量を適当に調整して薬物の放出速度をコントロールしうる。

従って、本発明基剤は、たとえば局所投与用製剤（たとえば、直腸坐剤、腔坐剤、舌下剤等）、経口投与用製剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤等）の基剤として有用である。特に、本発明の基剤自体は少なくとも固形であるので、本発明基剤は固形剤、特に坐剤等の製造用として有用である。

本発明基剤に薬物を配合することによって適当な製剤が調製されるが、その際常用の添加剤、例えば結晶セルロース、D-マンニトール、乳糖等の賦形剤、安定化剤、滑沢剤等を添加してもよい。

薬物としては、水難溶性薬物で、かつ前記ポリアルキレングリコール可溶性のものが好ましい。

かかる薬物としては、ニフェジピン、インドメ

タシン、テオフィリン、イブプロフェン、硝酸イソソルビド等が例示される。薬物の配合量は、薬物の種類によって異なるが、たとえばニフェジピンの場合は本発明基剤に対して0.5~30重量%程度である。

薬物は、ポリアルキレングリコールに対して、pH依存型腸溶性高分子物質と同時に配合することが好ましい。

(作用・効果)

本発明によれば、前記ポリアルキレングリコールにpH依存型腸溶性高分子物質が溶解した常温固体制剤の態様であり、かかる基剤を使用した製剤においては、これを体内に投与した場合、まずポリアルキレングリコールが体液中に溶出し、それに伴ってポリアルキレングリコールにトラップされた薬物が速やかに溶出し、薬物の速効性が発揮される。また、ポリアルキレングリコールの溶出に伴って、製剤中に存在するpH依存型腸溶性高分子物質に、溶出したポリアルキレングリコール分だけ網目構造が発生し、これがポリアルキレングリ

10重量%およびインドメタシンを添加融解させる。この融解物を坐剤用コンテナに流し込み、室温で凝固させて、1回投与量としてインドメタシン25mgを含む直腸坐剤を得た。

実施例5

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート20重量%に変え、PEG2000をPEG4000に変える以外は実施例4の操作を繰り返して、直腸坐剤を得た。

実施例6

PEG4000をエタノール及び塩化メチレン混合溶媒に溶解後、酢酸フタル酸セルロース20重量%およびニフェジピン2重量%を加え、更に溶解させる。別に乳糖、結晶セルロース、タルクを混合したものに、この液を加え、練合後造粒し、乾燥後溶媒を除き整粒(24~28メッシュ)して1回投与量としてニフェジピン10mgを含む製剤を得た。

実施例7

粒子を100~145メッシュにする以外は実

特開昭61-207341(3)

コールの速やかな溶出を阻害して薬物の放出を制御し、薬効の持続性が図られるものと考えられる。

(実施例)

実施例1

PEG4000を70℃に加熱溶解し、これに酢酸フタル酸セルロース5重量%およびニフェジピンを添加融解させる。この融解物を坐剤用コンテナに流し込み、室温で凝固させて、1回投与量としてニフェジピン2.5mgを含む直腸坐剤を得た。

実施例2

酢酸フタル酸セルロースを10重量%とする以外は実施例1の操作を繰り返して、直腸坐剤を得た。

実施例3

酢酸フタル酸セルロースを15重量%とする以外は実施例1の操作を繰り返して、直腸坐剤を得た。

実施例4

PEG2000を70℃に加熱溶解し、これにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート

実施例6と同様にした。

比較例1

PEG4000のみを基剤として実施例1に準じて直腸坐剤を得た。

比較例2

PEG4000のみを基剤として実施例4に準じて直腸坐剤を得た。

実験例1

一群3匹の雄性家兎(3~3.5kg)に実施例1~5、比較例1~2の坐剤を投与し、経時的に耳静脈より採血して、ニフェジピン量またはインドメタシン量を定量してその体内への吸収状態を調べた。その結果は第1~2図記載の通りである。

(定量方法)

ガスクロマトグラフ法にて行った。すなわち、血清0.5mlに10/1Mリン酸緩衝液(pH7.2)を0.5ml加えて混和し、それに0.5mlベンゼンを加え、10分間振盪し、その後5分間遠心分離する。そのベンゼン層をガスクロマトグラフに注入する。検出機としてはECDを用いた。

第1図は実施例1～3の坐剤および比較例1の坐剤を投与した場合の結果を示し、第1図中の各記号はそれぞれ次のことを意味する。

- : 比較例1の坐剤投与
- : 実施例1の坐剤投与
- ▲- : 実施例2の坐剤投与
- △- : 実施例3の坐剤投与

第2図は実施例4～5の坐剤および比較例2の坐剤を投与した場合の結果を示し、第2図中の各記号はそれぞれ次のことを意味する。

- : 実施例4の坐剤投与
- : 実施例5の坐剤投与
- △- : 比較例2の坐剤投与

実験例2

実施例6～7の製剤をカテーテルを使用して、水40mlで胃内へ注入し、経時的に耳静脈より採血して、ニフェジピン量を実験例1と同様にして定量した。その結果は第3図に示す通りである。

第3図中の各記号はそれぞれ次のことを意味する。

-○- : 実施例6の経口剤投与

-●- : 実施例7の経口剤投与

4. 図面の簡単な説明

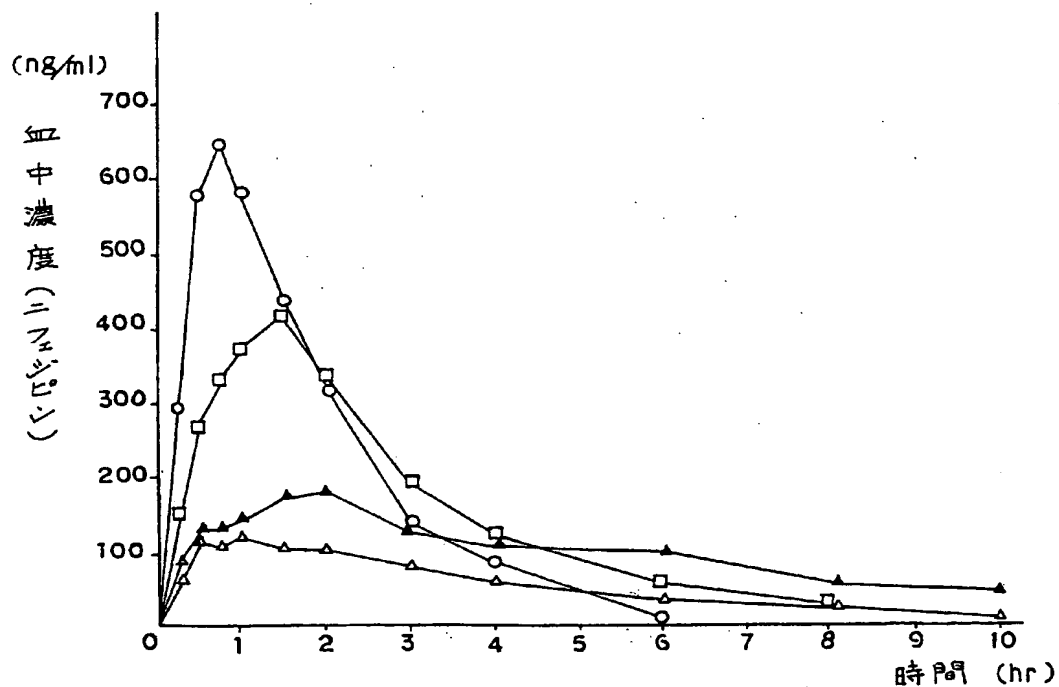
第1～3図はそれぞれ本発明の効果を示すグラフである。

特許出願人 沢井製薬株式会社

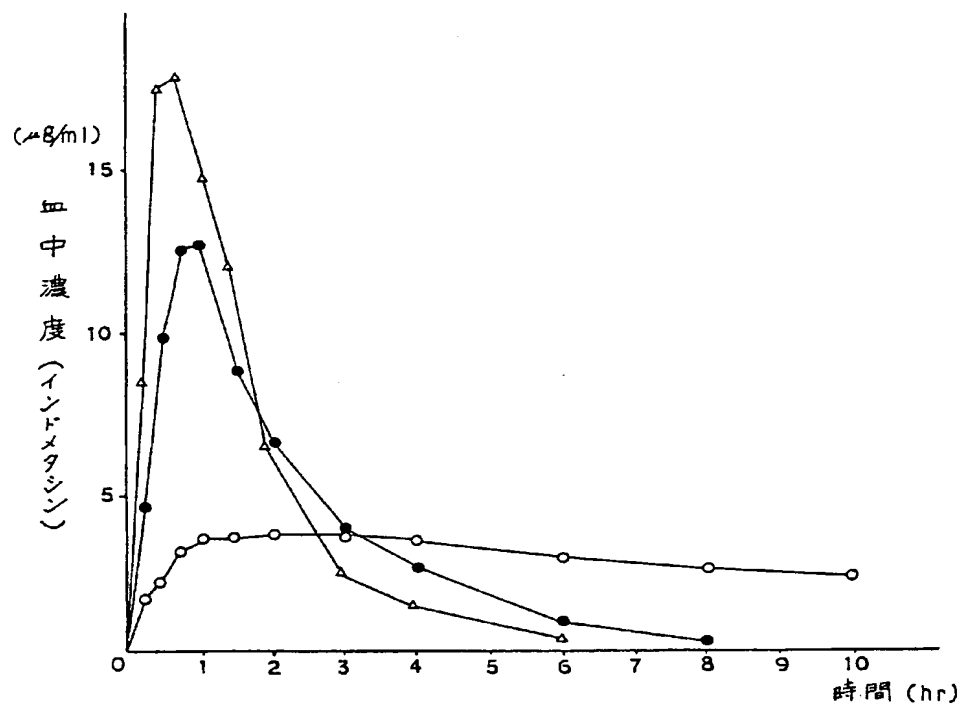
代理人 弁理士 高 島



第1図



第2図



第3図

